This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2

(3)

.BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

A 61 k



Deutsche Kl.:

12 p - 9 30 h - 2/36

Offenlegungsschrift 1445186 Õ

Aktenzeichen:

P 14 45 186.6 (W 30 811)

Anmeldetag:

2. Oktober 1961

Offenlegungstag: 24. Oktober 1968

Ausstellungspriorität:

3 Unionspriorität

❷ Datum:

Land:

Schweiz Schweiz

14.10.60

14.3.61 Schweiz

20.6.61 Schweiz

4.4.61 28.4.61 Schweiz Schweiz

3 Aktenzeichen: 11547-60 2617-61 3059-61

7201-61 3919-61 4966-61

(54) Bezeichnung:

Mehrbasische Verbindungen

3.3.61

⊚

3

Zusatz zu:

2

Ausscheidung aus:

1

Anmelder:

Dr. A. Wander AG, Bern

Vertreter:

Köhler, Dr. phil. Dr. rer. pol. Kurt, Patentanwalt, 8000 München

@

Als Erfinder benannt:

Hirt, Dr. Rudolf, Muri bei Bern; Fischer, Dr. Rudolf, Kehrsatz/BE

(Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960):

Patentanmeldung 1 14 45 186.6

1445186

Dr. A. Wander AG

Bern (Schweis)

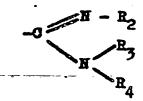
Mahrbasische Verbindungen

Gegenstand der Erfindung sind mehrbasische Verbindungen gemäss Formel I:

Salze davon sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. In Pormel I bedeutet R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Mitro-, Amino oder Acetaminogruppe oder eine l bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercapto-gruppe. A ist eine direkt oder über ein Zwischenglied -NH-, -CH₂- oder -NH-CO-

Pall 170

(wobel A sm Stickstoff li gt) mit dom Kerz verknipfte Greppe



in welcher R₂ and R₃ gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Pyridyl- oder Pyrimidylgruppen, gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyalkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen oder gerade oder verzweigte Phenylalkylgruppen mit höchstens 10 C-Atomen bedeuten, wobsi in den Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylgruppen eine Methylengruppe ausser derjenigen in C-Stellung sum Stickstoff ersetzt sein kann durch -O-, -S-, -NH- oder -N(niedriges Alkyl)-; oder in welcher R₂ und R₃ gemeinsam eine Aethylen- oder Propylengruppe darstellen, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomon ersetzt sein können, welche auch gemeinsam einen Ring bilden können; und in welcher R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet. B hat eine der Bedeutungen von A oder von R₁; n ist eine ganze Zahl von 2 bis 4. I ist eine Gruppe -R-, -R-R-,

(-R-NH-) Y1-Z-Y1 (-R-) oder (-R-NH-) Y1-Z-Y1 (-NH-R-) NH-R-) Hierbei bedeutet R eine Gruppe -CO- oder -CS-. Y hat eine der Bedeutungen von Y1, Y2, Y3 sowie der Kombinationen -Y1-Y3-, -Y1-Y3-Y1- und -Y3-Y1-Y3-, wobei Y1 eine ein- oder zweikernige aromatische Gruppe, die gegebenenfalls durch R5 und R6 substituiert ist; Y2 einen 5-gliedrigen heterocyclischen Ring mit einem O-, S- oder N-Atom als Heteroatom oder einen 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit Benz 1 kondensi rt n h terocyclis hen Ring mit 1 oder 2 N-Atomen als Het roatom n, zum B ispi 1 Furan,

Thi phem, Pyrrol, Pyridin, Dissine, Chinolin- Chin xalin, Pithalasin und dergleichen; und I3 eine Gruppe -CEC- oder -(H=CH- bedeuten. Z ist eine Gruppe -N=N-, -NH-R-NH-, -NH-R-NH-, -NH-R-NH-, -NH-R-NH-, -NH-R-NH-, -NH-R-NH-, -NH-R-NH-, -NH-R-NH- oder -NH-R-NH-(CH₂) -NH-R-NH-, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 bedeutet, und m ist 1 oder 2. R₅ und R₆ sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff- oder Halogenatome, Tri-fluormethyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Carboxyl-, Acetyl- oder Carbonsäureamidgruppen, oder schliesslich Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkylmercapto-, Alkylmeno-, Acylomino- oder Carbonsäureestergruppen mit höchstens 3 untereinander direkt verknüpften C-Atomen. Verbindungen, in welchen X -CO- bedeutet und gleichzeitig alle drei Reste R₂, R₃ und R₄ Wasser-stoffatome sind, sollen susgeschlossen sein.

Alle genannten Verbindungen enthalten mindestens eine Amidoder Thioamidgruppe (-NH-CO-, -NH-OS-) und/oder mindestens
eine Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppe (-NH-CO-NH-, -NH-CS-NH-)
und lassen sich dementsprechend nach aus der Peptidchemie be'-' ngsweise für die Herstellung von Harnstoffen und Thioharn-- rien an sich bekannten Verfahren aus entsprechenden Ausgangs-- stoffen herstellen.

So erhält san Verbindungen mit mindestens swei symmetrisch angeordneten Amid- besiehungsweise Thiosmidgruppen, indem man ein Amin der Formel II:

mit einer mehrbasischen Säure der Formel III:

$$\begin{bmatrix} HO \end{bmatrix}_{n} x \qquad (III)$$

besiehungswis mit einem reaktionsfähigen Drivat ein reolchen, zum Beispiel mit inem Säurehalogenid, einem gemischt n Säureanhydrid, wie der Anhydrid der Ameis neäur, od r mit inem Ester der Säure, insbosondere einem aktivierten Ester,
wie Gymmethylester, umsstzt. Verwendet man dabei an Stelle
eines einkeitlichen Amins (II) ein Gemisch aum verschiedenartigem Aminea, so exhält men unsymmetrische Verbindungen mit
verschiedenartigen Gruppen

In angloger Weice lasson sich die jenigen Produkte, in welchen eine Gruppe Z in der Bedeutung von -MH-R-Y-R-MH- oder -MH-R-(OH₂)_p-R-MH- auftritt, auch durch Unestwen von ein oder wei Aminen der Forseln IV oder V:

mit olmor Diesrboneäure eder Thiodiesrbonnäuro der Formel VI oder VII:

besiehungsveise mit einem reaktionefähigen Derivat einer solehem Säure, zum Beispiel einem Säurehelogenid, einem gemischten Säureanhydrid oder einem vorzugsveise aktivierten Ester, herstellen.

Die Umsetzung des Amins mit der Säure beziehungsweise dem reaktionsfähigen Säurederivat erfolgt zwechmässig in der Weise,
dass man das Amin oder ein Salz desselben in sinem nichtwässerigen Lösungemittel, vorzugsweise Dimethylformamid, in
Gegenvart eines säurebindenden Mittels, wie Fyridin, bei Zimmartemporatur mit dem Säurehalogeniä vorsetzt. Eige andere

serige Lösung des Amins, beziehungsweis eines Salzes davon, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, zum Beispiel Natriumacetat, Soda, Natriumhydroxyd, Pyridin oder dergleichen, mit einer Lösung des Säurehalogenids in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Bensol, kräftig rührt. Zur Reinigung ist es sweckmässig, beispielsweise das erhaltene Hydrochlorid in die Base zu verwandeln, aus dieser das wasserlösliche Formiat oder Acetat zu bilden und aus der wässerigen Lösung gegebenenfalls durch Zusats von Chlorionen wieder das Hydrochlorid aussufällen.

Verbindungen gemäss Formel I mit Thioamidgruppen können ferner aus den entsprechenden Amidverbindungen gewonnen werden, zum Beispiel durch Kochen der letzteren mit Phosphorpentasulfid in Pyridin oder Tylol.

Die Verbindungen gemäss Formel I mit einer oder mehreren Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppen erhält man, indem man entweder swei passende Amine, von denen jedes einen der beiden über die Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppe zu verknüpfenden Reste trägt, mit Kohlensäure beziehungsweise einem reaktionsfähigen Kohlensäurederivat, wie Phosgen, oder mit einer entsprechenden Thioverbindung, insbesondere Thiophosgen, oder auch mit Sohwefelkohlenstoff ummetst, oder indem man ein Amin, welches den einen der über die Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoff-gruppe zu verknüpfenden Reste trägt, mit einem Isocyanat beziehungsweise Isothiooyanat, das den andern Rest trägt, umsetzt.

Praktisch wird man die Methode mit Phosgen, Thiophosgen oder andern reaktionsfähigen Kohlensäurederivaten hauptsächlich sur Verknüpfung gleichartiger Amine anwenden, d.h. dann, wenn sich di entstehend Harnstoff- b zi hungsw is Thioharnst ffgruppe im Zentrum eines spiegelsymmetrischen Holeküls befinden

B ll (insb sondere Produkt mit X = R od r Z = -NH-R-NH-). Bei Verwendung ungleichartiger Amine erhält man nach diesem Verfahren Substanzgemische, aus welchen gegebenenfalls das gewünschte Produkt isoliert werden muss. Die Durchführung dieses Verfahrens erfolgt in analoger Weise wie bei der Umsetzung von Aminen mit Dicarbonsäurederivaten.

Die Isocyanat- beziehungsweise Isothiocyanatmethode kommt vor allem zur Verknüpfung ungleichertiger Reste über Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoffgruppen in Frage und wird, soweit im Molekül mehrere solche Gruppen in spiegelsymmetrischer Anordnung auftreten, vorzugsweise unter Verwendung von Di- oder Tetraisocyanaten beziehungsweise -isothiocyanaten oder von Di- oder Tetraaminen durchgeführt. So erhält man Verbindungen gemäss Formel I, indem man ein Diisocyanat der Formel VIII:

$$O=C=N-Y-N=C=O \qquad (VIII)$$

ait einem oder swei Aminen der Formeln II., IV oder V. ein Diimocyanat der Formel IX:

$$C = C = N - (CH_2)_p - N = C = 0$$
 (IX)

mit einem oder zwei Aminen der Formeln IV oder V, oder ein Di- oder Tetraisocyanat der Formel X:

$$(O=C=N \rightarrow Y_1 - Z-Y_1 - (-N=C=O)_m \qquad (X)$$

mit einem oder mehreren Aminen der Pormel II umsetzt. Zum gleichen Ergebnis kommt man, wenn man in den ebigen Pormeln VIII, IX und X die Isocyanatgruppen (-N=C=O) durch Aminogruppen (-NH₂), und gleichzeitig in den Pormeln II, IV und V die Aminogruppe durch die Isocyanatgruppe rs tzt. Das für die Isocyanate G sagt gilt in analog r Weis für di nt-

sprechenden Thioverbindungen. Dabei rhillt man bei Verwendung einheitlicher Monosmine, Monoisocyunate und Monoisothiocyunate ein einheitliches, symmetrisches Produkt, wihrend nicht einheitliche Monosmine, Monoisocyunate oder Monoisothiocyunate Substanzgemische liefern, die Verbindungen gumbss Formel I mit ungleichartigen Gruppen

enthalten.

Die an sich bekannte Umsetzung von Aminen mit Teccyanaten oder Isothiocyanaten, bei velcher anstatt von dem freien immen auch von deren Smiren oder renktionsfähigen Derivaten ausgegangen verden kann, wird sweckmässig in einem Lömmagsmittel, mun Beispiel Pissethellformamid oder Pyridin, unter Brwärmen durchgeführt.

Perbindungen gemäss Formel I können auch im der Weise ermalten werden, dass man im den oben beschriebenen Reaktioman solche Ausgangsstoffe verwendet, welche an Stelle der
pasischen Reste

2este

eufveisen, worin A und in Ommpen bedeuten, welch in die Gruppen A bezi hungsweise B üb rgeführt werd n könn n. und dass man diese Gruppen A_1 und B_1 nachträglich im A beziehungs-weise B überführt. Die Gruppen A_1 und B_1 können beispielsweise Nitril-, Carboxyl-, Carbonsäureester- oder Iminoäthergruppen sein, welche sich in an sich bekannter Veise in die Gruppen A und B überführen lassen, zum Beispiel auf folgenden Wegen:

a)
$$-(N - \frac{H_2S}{H_2S})$$
 $-C = \frac{S}{NH_2} = \frac{H_2N - R_2 - R_3 - NH_2}{NH_2}$ $-C = \frac{N}{NH_2} = \frac{R_2}{3}$

b) $-C = \frac{C}{C} = \frac{H_2N - R_2 - R_3 - NH_2}{C} = \frac{N}{NH_2} = \frac{R_2}{3}$

c) $-C = \frac{C}{C} = \frac{NH_2 - R_2}{C} = \frac{N}{NH_2} = \frac{R_3}{NH_2}$

d) $-C = \frac{C}{NH_2 - R_3} = \frac{R_3}{R_4} = \frac{R_3}{NH_2} = \frac{R_3}{NH_2$

Die Verbindungen entsprechend Formel I können als freie Basen sen oder in Form ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren gewonnen werden. Als Salze der Basen gemäss Formel I seien diejenigen der Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Weinsäure, Maleinsäure, Oxalsäure, Ciromensäure, Salicylsäure und dergleichen erwähnt, Durch besonders gute Löslichkeit zeichnen sich die Salze von Hydroxycarbonsäuren, Ketcsarbonsäuren und Aminosarbonsäuren aus, insbesondere die Salze der Glykolsäure, Milchsäure, Zuckersäure, Schleimsäure, Ascorbinsäure, Heptagluconsäure, Galactosidogluconsäure, Galactosido-heptagluconsäure, Lävulinsäure und der Glutaminsäure.

BAD ORIGINAL

Die Herstellung löslicher Salze erfolgt zweckmässig, indem man die mehrbasische Verbindung in Wasser aufschlämmt
und die sur Neutralisation erforderliche Menge der gewünschten Säure zusetzt, wobei die Base in Lösung geht. Gewünschtenfalls kann man das Salz durch Eindampfen oder Acetonzusatz in fester Form gewinnen. Die erhaltenen löslichen Salze ergeben haltbare, sterilisierbare Lösungen, die sich für
Injektionszwecke eignen. Die Lösungen können auch weitere
Substanzen enthalten, doch ist zu beachten, dass diese keine Fällungsmittel sein dürfen. So ist zur Herstellung isotonischer Lösungen Kochsalz nicht verwendbar, wenn das
Chlorion die mehrbasische Verbindung ausfällen würde; in
solchen Fällen eignet sich für diesen Zweck z.B. Glucose.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen mehrbasischen Verbindungen und ihre Salze sind neue Verbindungen. Sie besitzen pharmakologische Wirkung und eignen sich vor allem als Chemotherapeutika und zur Krebsbekämpfung, insbesondere zur Bekämpfung der Leukämie. Chemotherapeutisch kommen die erfindungsgemässen Produkte insbesondere als Tuberkulostatika sowie zur Bekämpfung von Trypanosomen und Babesienerkrankung nin Betracht. Ausserdem können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer, insbesondere pharmakologisch wirksamer Verbindungen benutzt werden.

Die antileukämische Wirkung wird bei der durch Uebertragung von Krebszellen künstlich leukämisch gemachten Haus mit Wirkstoffmengen von etwa 1 bis 500 mg/kg/Tag erzielt und äussert sich in einer Verlängerung der Ueberlebenszeit gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Die Ueberlebenszeit der Kontrolltiere su 100% gesetzt, beträgt die Ueberlebenszeit zum Beispiel bei täglicher Verabreichung von 25 mg/kg des Produkt s gemäss dem nachfolgenden Beispiel 1 (Hydrochlorid) 330%, von 5,5 mg/kg des Produkt s gemäss Beispiel 20 250%, oder von 20 mg/kg des Produktes gemäss Beispiel 22 400%. Der Wirkstoff

wird in geg benenfalls isotonisch gemachter wässeriger
Lösung beziehungsweise Suspension i.v. oder i.p. gespritzt.
Zur Bekämpfung anderer Krebsarten sowie für allgemein
chemotherapeutische Zwecke, insbesondere zur Tuberkulosebekämpfung, eignen sich auch andere Arzneiformen und
Applikationsweisen. Zum Beispiel können Carcinome, Sarcome
oder Tuberkuloseherde lokal behandelt werden, wobei eine
Depotwirkung auftreten kann. Neben Lösungen beziehungsweise Suspensionen kommen für solche Zwecke auch pulveroder salbenförmige Präparate in Frage, die ausser dem
Wirkstoff die üblichen Hilfsstoffe enthalten.

Die Verbindungen der Beispiele 1, 5, 21, 22, 58, 78, 139, 171, 178 und 271 sind äusserst stark trypanocid wirksam. Die Verbindung gemäss Beispiel 14 ist aussercrdentlich wirksam gegen Babesien.

Beispiel 1

6.0 g p-Imidazolino-anilin-Dihydrochlorid in einem Gemisch aus 80 ml Dimethylformamid und 10 ml absolutem Pyridin werden mit 2.3 g TerephthalsHurschlorid vermischt. Aus der homogenen Lösung beginnt sich das Kondensationsprodukt sofort abzuscheiden. Nach vierstündigem Stehenlassen verdünst man das Reaktionsgemisch mit Wasser und setzt konzentrierte Matronlauge zu, um bei der Reaktion freigewordene Salzsäure zu binden. Die erhaltene organische Base mit der Formel

airer Menge von 2,6 g mit sines Ucheelrpunkt)350°C an.

Furch Lösen der Base in Reiseer, vordherter Essignübre, bläten mit Kohle und Zugeben von verdännten Salksäure erwählt man das Hydrochlorid, welches abgenutacht wird und wath dem Waschen mit Wasser und Aceton und Trocknen am Valum in einer Menge von 2,7 g mit einem Schmelzpunkt)400°C vorliegt.

Seispiel 2

The lost 16,0 g p-Imidazoline-reilin in verdinator Essigniure, versetzt mit 40 ml 50%iger Natriumscetatlösung und lisat unter kräftigen Rühren bei Zisaertemperatur eine ben-Leiseche Lösung von 10,1 g. Torrechtbeledurschlorid zutropfen. Jach Entfernen des Bennote au Mahren sestet man die Esse in war Hitze durch Zusatz von Natronlauge frai. Die erhaltene Sase wird abgenutscht und mit Zisaer gewassken. Die erhaltene zu ntisch mit der gemäße Leispiel A bergestellten Base. Bei

- Annai.

glidahor Weit rbehandlung wi in Baispiel 1 liefert sie 10_{2} g Dihydrechlorid.

Beispiel 3

12 g des Kondensstionsproduktes aus p-Imidasolino-autlin und p-Amino-benzossäure der Formel

in Form dos Acetatro worden in 100 ml Dimethylformanid golest. Hoch Zugabe von 50 g Matriumscotat leitet man unter Minnen Phosgon ein, bis die Dinzo-Scaltion negativ wird. Die gebildete basische Vorbindung der Formel

vird durch Austis von Astronlauge froigologi, abgenutscht und mit Gasser geweschen.

Die Dass wird in 50%igen Asthenol unter Busetz der erforderlichen Monge Biususig hoise gelöst. Hach Klären der Lösung mit Kohle versotst und mit Ethenolischer Belanüure, wobei sich das Dinydrochlorid der Base absoholdet, velches abgemutscht, mit Acthenol gewischen und der Volkum getrocknet wird. Be füllt in einer Merge von 7,0 g eilt einem Schnelzponkt von 360°C (Zersetzung) en.

P legical 4

4,85 g p-Phonylon-diioccyenat (0,05 Nol) und 14,04 g p-Inidoxolinoanilin-Dihydrochlorid (0,06 Nol) worden in cinen Cominch nus 70 ml Dimothylformanid und 20 ml ebsoluten Pyridia rhitst. Während kurser Z it tritt völlige Auflösung ein, dann erscheint ein kristalliner Niederschlag. Dieser wird abgenutscht, mit Dimethylformsmid und Alkohol gewaschen, in komzentrierter Ammoniaklösung suspendiert und während 4 Stunden stehen gelassen. Die freie Base wird abgenutscht und in heisser verdünnter Essignäure gelöst. Auf Zusatz von Kochsalslösung scheidet sich sofort das Dihydrochlorid der Formal

ab, welches abfiltriert, fünfmal mit Wasser gewaschan und am Vakuum getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 12,0 g, entsprechend 75% der Theorie. Das Produkt schmilst bei 325°C unter Zersetsung.

Beispiel 5

2,0 g p-Phenylen-diisocyanat und 8,0 g m-(N,N'-Dimethylamidino)-anilin-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus
40 ml Dimethylformamid und 10 ml absolutem Pyridin unter
Schütteln gelöst, dann während einer Stunde auf dem Dampfbed erhitst und über Macht stehen gelassen. Hierauf filtriert man und versetst das Filtrat mit 15%iger Salzsäure.
Es bildet sich ein Niederschlag, welcher abgenutscht. dreimal mit verdünnter Salzsäure und zweimal mit Aether gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Man erhält 6,8 g des
Dihydrochlorides der Formel

809805/1087

Beispiel 6

52 g p-Aminophenylimidazolin werden in 500 ml Aceton-Wasser (1:1) gelöst und bei Zimmertenperatur unter Rühren tropfenweise mit 7,5 ml Thiophosgen versetzt. Nach weiterem Rühren wähmend 1,5 Stunden mutscht man dem erhaltenen gelben Hiederschlag ab. Dem noch feuchte Produkt wird in 200 ml heismen Wasser gelöst, klar filtriert und in der Wärme mit 2-n Sodelösung im Ueberschuss versetzt. Man lässt abkühlen, nutscht das Produkt ab und wäscht mit Wasser. Man erhält so 15 g eines gelben Produktes der Permel

mit den Schmelspunkt 175-175°C.

Poispiel 7

20 @ p-Animophenylimidsmolim-Dibydrochlorid, suspendiert in einer Micchung aus 100 al absoluten Pyrldin und 100 al Di-mockylformanid, verden mit 10 g Phonylimothiocyanat-3-carbon-effurchlorid versetat und nach Abklingen der Reaktion 2 Stunden lang auf dem Dampford erwärmt. Hack dem Abkühlen nutscht man ab, löst das noch fenchte Produkt in 300 al heissem Was-ese, filtriert klar, versetat mit etwas 2-n Salmsture, lässt erwalten und filtriert. Hach dem Frockson erhält man 13,5 g schwach gelbes Produkt der Pormel

mit dem Schmelspunkt 275-280°C.

BAD ORIGINAL

<u>Feispi 18</u>

10 g 4',4"-Bis-(imidazolinyl-2)-terephthalanilid-Dihydrochlorid, suspendiert in 130 ml absolutem Pyridin, werden mit 9 g Phosphorpentasulfid 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Das pulverige, gelbe Produkt wird abgenutscht, mit heissem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 8,5 g Monophosphat der Dithioverbindung der Formel

mit dem Schmelzpunkt 330°C (Zersetzung).

Durch Verreiben mit kalter, 2-n Natronlauge wird daraus die freie Base erhalten.

Beispiel 9

5 g einer Verbindung der Formel

werden in 100 ml Wasser aufgerührt. Dazu gibt man Lävulinsäure in 10%igem Ueberschuss. Unter Rühren und leichtem Erwärmen geht die Base vollständig in Lösung. Nach Stehenlassen während 8 Stunden wird die Lösung klar fültriert. Auf
Zusatz von Aceton erhält man das feste Lävulinat, welches
sich ohne bestimmten Schmelzpunkt bei 300°C zu zersetzen
b ginnt.

BAD ORIGINAL

Delogica 10

I g class Verbindung der Franci

varion in 60 ml taccor amignethet. Durch Encats dar doppolt Equinolation Mongo Milohaduro orbitit and sine Mare and beltture l'esung des milohadures Salsos. Die Lieung viri mit Gluseso instantab periode med olymet sieb für Injoksiansarstin.

Lelepiol 11

7 6 clace Vorbladang dor Pasacl

uorien in 60 al Masser desgoribre. Derek Zesats von Glykoloffer in 10%igen Webersehres orkilt ma eine kiere und kaltkare Lieung in der Sär Imjektitansuvene gevignsten Eunzentretion. And Zusats von Iosprogramel nekaldet siek den foste Clykolat one, voleken olek ekke bestinnten Seknelspunis bei 300°0 un sersotsen beginne.

Polopiol 12

4 G oldor Vosbindung dor Fosmol

BAU ORIGINAL

werden in 80 ml Wasser aufgerührt. Durch Zusatz der doppelt Kquimolaren Menge Glutaminsäure erhält man eine klare und haltbare Lösung in der für Injektionszwecke geeigneten Konsentration.

Bei gleichem Vorgehen wie in den bisherigen Beispielen erhült man ferner die in der nachfolgenden Tabelle I angegebenem Produkte.

Smp. * unter Zersetzung	Dihydrochlorid 360° g *	Dihydroonlorid 370°g	Dihydroohlorid 370 ⁰ g	retrahydrochlorid 320°0 *	Tetrabydroohlorid 290°0
Produkt La = CH2 - N C- CH2 - WH	12- M-00-III- 11a	In - MH-00-MH-		The Co-18 And Co - 18 And Co -	Ta T
nerge- stellt geskas Beiep.	n	P N	80	2	w.
Bet- spiel	ध	¥	ક્ટ	16	17

899805/1087

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I (Fortsetzung)

			<u> - 113 - </u>		
Diformiat >400°c	Discutst >360°0	Dihydrochlorid 340°C +	Dibydrochlorid 350 ^o c *	Dihydrochlorid 350°g *	Dihydrochlorid 350 ⁵ 0
ME-CO-CO-NH-CO-Im		NB-CO- CO-NH - Im	NH2	NH-co CO-ME ()	C)-WH-CO CO-WH-C)-Im
1 1	r- t	点で	d	- C	
81	19	50	21	22	23

voollo'i (Portgoetenae)

Dihydrochlorid 295°C	Diformiat 380°c *	Dikydrochloria 340°a	Dihydroohlorid Flgog *	Dibydrochlorid 550 ⁵ 0 *
Ter (C) -UE-CO-(E) -CO-UE-(E) -IE	Ta-CO-THE-OO-THE-CO-THE	IN THE SOUTH OF THE TENTH OF TH	In No.	The south of the training of the south of th
-1	; 1	ત્ન ભ	- :	r-!
2.0	23	S e	24	28

ORIGINAL INSPECTED

899805, 1087

repelle I (Fortsetsung)

	ł			
1	н	Ta	Dihydrochlorid 280°0 *	
	H	Tal00 -10 -10 -10 -10 -10 -10 -10 -10 -10	Dihydrooblorid 360 ⁰ 0 *	
	н	AH-CO-CO-MH-CO-TI	Dihydrochlorid 350°0 *	
	T.	In	Dibydrochlorid 400 ⁰ 0	•
	τ		Diformiat 360°c *	_
	1	I= -00-EI -00-EI -00-EI	Dihydrochlorid	
	П	T	Dihydrochlorid 2960g *	a •
Ì				

ell I (Portsetsung

36	н	II————————————————————————————————————	Dihydrochlorid
		Br	0-006
57	H	II OO-WE-CO-OO-WE-CO-WE-CO-WE	Diformiat
g		7	5 007
8	1	TH-00-HH-00-HH-VI	Dibydrooblorid 280°g
39	н	12 C1	Ditterduced Joseph
			255 ⁶ 0
\$	п	TH-00-00-EH-()	Dibydrooblorid 310°g
		€	
4	러 .	THE COO-MIE CO	Dihydrochlorid 260°g

sbelle I (Portsetzung)

			1.3 -		······································
Dihydrochlorid 350°C +	Dihydrochlorid 345°C *	Dihydrooblorid 360 ⁰ g	Dibydroohlorid 340°G *	Dihydrochlorid 282 ⁰ g	Dihydro hlorid 365 ⁰ 0 *
I. CO-NH-CO-	Im CO-MH-CO-MH	I.A. CO-NH-C	mī.	In The CO CO 3G- 3H- Ta	MI COO COO -MIH COO -MIH COO -MIH COO -MIH COO -MIH COO - MIH COO
н	7		r-l		н
42	4.	4	£.	4 5	47
	<u></u>	8098	05.1087	ORIGINA	L WOOD FORTED

. 809805 1087

Tabelle I (Fortsetzung)

Company of the Party of the Par	STATE OF THE PERSON OF THE PER	The second secon	
@ }	;=]	TE CO	Dinydrochlorid 360 ⁹ 0 *
© ;	H	In I	Dinydrochlorid 240°G
0%	-:	In- ()-BIX-OD-()-DO-HIR-()-II	Dingracoplorid 39000 *
51	7	Ta Tra-co-CA Co-ma CA	Dihydroohlorid 350°0 °
હ્યું. હતુ	c - -ĵ	In-ORZ-ANE-CO-ANTANTANT-TO	Vihydroohlorid 320 ⁵ 0 *
53	C.	In-CH2 C MH-CO- C -CO-NH-CM2-In	Dibydrochlorid 2100c
54	-	In-NE CO-CO-FIE CO-FIE The	Dibydrooblorid 520°c *
35	Ħ	IM-RH-CO-CO-CO-THE-CO-THE-TH	Dibydrochloria 340°c *

ORIGINAL TOTAL

Dihydrochlorid 240°c	Tetrahydroahlorid 250/285°G	Dihydrochlorid 365°g *	Dibydrochlorid 365 ⁵ C *	Dihydrochlorid 380 ⁶ g *	Dihydroonlorid 348°g *
Ta-WH-CO-CO-WH-CO-WH-IM	In I	HIN OCHE CO-ME-CO-	CH3-W CO-MH-CO-CO-MH-CH3 H2W CO-MH-CO-MH-CH3	OH, -M, C. C. MH-CO-MH-CO-MH-CH, OH, -MH-CH,	OH5 - M OCH - OO-WH-CO-W
T.	rī	2	દ	N	8
%	57	88	59	09	61
ì	•	8098	05/1087	ORIGHM	INSPECTED

809805/1087

Mabelle I (Fortsetsung)

3	2	OFF-W	Dihydrochlorid 345 ⁰ g
8	~	OH, THE OH, CO. THE OH,	Dihydrochlorid 346°G
33	. ~	OH, - H OC TO CO-TH OF H-OH, OC HIS OF HE	Dihydrochlorid 325°g
	~	CHINA CHILL COO THE COO THE CHINA CH	Dibydroohlorid 540°0 *

Tabelle I (Fortsetzung)

1	· .		-7+-				•
Dihydrooblorid ab 340°C Braun- fürbung	Dihydrochlorid 410°c *	Dibydrochlorid 560 ⁰ 0	Dihydrochlorid 208-210°C		Dihydrochlorid ~ 300°c *	Dikydrochlorid >300°c	
OH, CH - N CH-CH, CO-MH-CO-MH-CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH,	CH2_N CH2_N CH2_CO_NH-CO-NH-CH2	E HIN CO CO-HIN-CO HIN CO HIN	0-{	OH,	OH,-IH	CHN CH-CO-NH-CO-NH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH	
ר2	H M	સ	2	ا ا	(0)	N	
99	ę.	68	69		62	11	

Tabelle I (Fortnetsung)

· -	·		_42-	
Base	Dihydroshlorid 308-312°0	Dinydrochlorid 375°g *	Dihydrochlorid wird glasig bei 230°G; 260°G	Dihydrochlorid 320°g *
CH, -H, CH, CO, -M, CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH, CH	OH, -H, OOH, OOH, OO-MH-OH, OOH, OOH, OOH, OOH, OOH, OOH, OOH,	00日00000000000000000000000000000000000	OH,—W—OO—OO—IH—OO————OH——OH———OH———	OH,—M. CO.—ME.—CO.—ME.—CH., OH,—M.
~	N	~	8	. ~
72	73	74	. 42	92

Sabelle I (Fortsetzung)

Dinydrocklorid 400°0	Dihydrochlorid 550°C	Dihydrochlorid 355-362°C *	Dihydrochlorid 265 ⁰ C (glasig)	Dihydrochlorid 510°G	Dihydrooblorid 242 ⁶ 0	
CH2 CH2 - WH - CO - WH - CH2 CH2 CH2	HN CONTROL COONTROL COONTROL NH	OH-2-N C-CO-NH-CO-CO-NH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH	OH, OH - M C - OH-OH, OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-O	HINT CO-NH-CO-CO-NH-CO-ON-DHINT HINTER	HN CO-CO-MH-CO-CO-MH-CO-	
. N	8	8	8	8	8	
. 11	78	79	80	81	85	

809805/1087

Tabelle I (Fortsetzung)

Dibydrochlorid . 140° / 220°g *	Dihydrochlorid 352 ³ g *	Dihydrochlorid 210 ⁵ g *	Ваве 260° _С	Dihydrochlorid	Dihyarochlorid ~ 515°C	Dihydrooblorid 3620 *
CH,-NH	"E2-{}-NH-CO-{}-CO-NH-{}	HN C-OH2-C -NH-OO-CO-NH-CH2-C NH,	CH ₂ - N C-CH ₂ - NH-CO- CO-NH-CH ₂ -CO NH ₂ -CO NH ₂	In C-MH-CO-MH-CO-NH-C-IM	In- NH-CO-NH-CO-NH-CO-NH-CO-IM	IM-NH WH-CO-NH-CO-NH-CO-NH-IM
· Ø	5	2	5	r	2	₹:
833	84	85	98	87	.88	89

_1
7
릐
21
43
2
뭐
Ы
2
ㅁ
1
7
ᆁ
3
ام
651

	• •		- 31 -	·
Dihydrochlorid 290 ⁰ g *	Dibydroohlorid > 300°G *	Dihydrochlorid 295°0	Dihydrooblorid 245°G *	Dihydrochlorid 365°g *
OR -OH - N - OH-OH-OO-MH-OO-MH-OO-MH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH-OH	OH, - MH OH, - WH-CO-MH-CO-MH-CO-MH - OH,	OH, - M, OCH, - MH-00-MH-00-MH-00-MH-00-MH - 04H9	OH, OH, THE CO-THE CO-THE CO-THE OH OH, OH, OH, OH, OH, OH, OH, OH, OH,	OH2 - H O MI - OO-HH OO-HH OO-HH OH2 OH2
. •	8	5	w.	. 2
06	91	92	93	94

Tabelle I (Portsetsung)

1445186

Tetrahydrochlorid 295°0 * Dihyaroonlorid 275°0 * Dibydrochlorid 255°c * Dibydrochlorid 285°0 * Dihydrochlorid 220°0 * Base. 2050 **Basg** 220°C MH - CH, イ-NH-CO-NHイ NH-CO-NH-**A** -NH-CO-NH-LEACH NE-00-NE--FEE-00-EE-0元 - N OE2 - ME, Ħ 月 100 96 8 66 101 93 93

rabelle I (Fortsetzung)

			- 33-]
Dihydrochlorid 302°g	Bab 8	Ваве 195°С *	Trihydrochlorid 300°C	Tribydrooblorid 285°G	Diformiat 400°q
12-{ - NH - OO -	In OO-III-OO-III-OO-III-OO-III-OO-III-OO	мі—00-ш——————————————————————————————————	In CO-IH-CO	In CO-WH-CO Tra	In Charles Och Hand Con Will Con The
•	4	4	Ħ	H	H
102	103	104	105	106	107

Tabelle I (Fortsetzung)

			· 27	-	
Diformiat 395°c *	Dihydrochlorid 300°G *	Dihydrochlorid 500°G *	Dihydrochlorid 280°C *	Tetrahydrooblorid	Tetrahydrochlorid 360°C *
Im In In	Im Im	IM-C)-NE-CO-NE-CO-NE-C)-CO-NE-C)-IM	Im Im Im CO-NH-CO-	In I	IM TO WHE CO (OH2) 4 -OO-NH COO-NH IM
H	an	ผพ	йN	9K	ત્ય .
108	109	110	111	112	113

Rabelle I (Fortsetzung)

Bass ~ 370°c *	Ваве 380°С	retrehydrochlorid 300°0 *	Ваве 130°с *
IA THE-CO-NH	In Co-NH-CO CO-NH-CO In Co-NH-CO CO-NH-CO CO-NH-CO	In-	In- CO-NH-CO
2 4	r-I	H	W 4
114	115	116	117

,809805/1087

•••			•				_
Smp. * unier Zersetzung	Base 300°c •	Dihydrochlorid 313 - 317°C	Base 330°C	Base 292 - 296°C	Base 330°C *	Base >300°d *	
Produkt (Im = CH ₂ - K CH ₂ - NH CH ₂ - NH	In CH3 CH3	In-CH2 CH3	Im-()-ME-CO-(CO-NE-()-Im	Im WH-CO CO-NH-CO-NH-CO-NH-CO-Im	Im- NH-CO CO-NH- TH	In China CO CO-NH China	(max)
berge- stellt gomdes Beisp.	н	1	٦,	н.	н	н	
Bet- apiel	118	911	120	121	122	123	
	•	8.0 9.8 0.5 .	វរក្សក		Service of the service of the	. 448.72872	ļ. _

		,		- 71 -				•
	Base 305-308 ⁰ C *	Dibydrochiorid >350°C	Base ca. 340°C	Вазе св. 320°С	Ba စရှ 250 င	Dihydrochlorid 315°C *	Base 318°C	•
1445186 Tabelle I (Fortsetsung)	IM-CO-NH-CO-	CH3-TA CA NH-CO- CO-TH-CH3 CH3-CH3	CH2-N-CH3 CH3-NH-CO-NH-CO-NH-CH3 CH3-NH	CH3-NA-CH3 CH3-NB-CC CH3-NB-CCH3	CH3-N4 C NH-CO-WH-CO-WH-CO-WH-CH4 NH-CH4	CH2-N CH2-NH CH2-NH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH	CH2-M-CO-MH-CO-MH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH	
;		~	74	8	~	0	N	
•	124	125	126	127	128	129	ST INSPECT	ED
	-					10	INITE INCIDED	

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I (Fortsetzung)

		· ·	1	1
Dihydrochlorid 335°C		n		D
D1hyd 335 ⁰ 0	Base 330°C	Base 270 ⁰ C	Base 2710°C	Base 320 ⁰ 0
- GB ₃	- CH ₂	- B,	B B B	# # # # # # # # # # # # # # # # # # #
-co-nH-Co-N	-co-nHCo-	NH-(-)-N	-NHC	CO-NH-CO-NH-CO-N
)-NH-CO-		NO-WH-CO-	CH2 CH2	-NH-CO-CO-CO-
$CH_{\frac{2}{3}} - N$ $CH_{\frac{3}{3}} - N$ $CH_{\frac{3}{3}} - N$	CH ₂ - N CH ₃ - CH ₃ CH ₃ CH ₃	$CH_{2} - N$ $CH_{3} > N$ $CH_{3} > N$	CH ₂ - N CH ₃ - N CH ₃ - N CH ₃ - N	CH ₂ - N C-CH ₃ CH ₃ CH ₃
· ~	2 .	α _.	й	ن. دن
131	132	133	134	135

Tabelle I (Fortsetzung)

		<u> </u>			
Dihydrochlorid 288°C	Dihydrochlorid 280 ⁰ C *	Dihydrochlorid 260 ⁰ C *	Dihydrochlorid >330°C *	Вазе са. 360°С	Base 242–246°C
Im-CO-CO-NH-CO-Im	Im-CO-CH-CO-CH-CO-CH-CO-NH-CO-	Im-\\-CO-NH-CO\\CO-NH-\\-\Im	$^{\text{CH}_2}$ $^{\text{CH}_2-\text{N}}$ $^{\text{CH}_2}$ $^{\text{CH}_2}$ $^{\text{CH}_2}$ $^{\text{CH}_2}$ $^{\text{CH}_2}$ $^{\text{CH}_2}$ $^{\text{CH}_2}$	I_{m-NH} - M -CO- M -CO- M Im	Im-NH-CO-CO-NH-CO-NH-Im
H	ч	.	8 .	r-1	н
136	137	138	139	140	141

Tabelle i (Portsetzung)

		- 1 · · · ·	·	-40			بوذ
Base 256 ⁰ d	Dihydrochlorid 350°d *	Dihydrochlorid 265°C *	Dihydrochlorid	Dibydrochlorid > 500°C .	Base 240°c *	Dihydrochlorid 265-270°C	Dinydrochlorid 284°g *
Im-MH-CO-MH-CO-NH-CO-NH-IM	Im-CO-CH=CH-CO-NH-CD-In	In Character-co-ma-co-cma-cma-co-cma-cma-co-cma-co-cma-co-cma-cma-cma-cma-cma-cma-cma-cma-cma-cma	Im- NH-CO CONTE-IM	Im-(NB-co	CH2 CH2 -NH CO-NH-CO-NH-CH2 OH2	-M00-EM0101	In-C)-NE-CO-NE CO-NE-CO-NE-CO-NE
Ĺ	r	н	-	-	5	. 4	4
142	143	144	145	146	147	148	149

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

		, ,		
Dihydrochlorid 240-250°G	Dihydrochlorid 255 ⁰ 0	Dihydrochlorid 245 ⁰ C *	Dihydrochlorid 250°C *	190°C
Im——NH-CO-NH—CO-NH—Im	LIM-CO-NH-CO	IM-(NH-CO-NH-(N-IM-CO-NH-()-IM	ImNH-CO-NHNH-CO-NHIm	HIN CH2-NH-CS-NH-CS-NH-CS-NH-CH2 CH3-NH
4.	4	4	. 4	iv.
051,	.151	.152	.153	.154

Beispiel 155

Eine Mischung von 10 Millimol p-Phenyl-diacrylsäure und 22 Millimol p-Aminophenyl-imidazolin-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 100 ml Pyridin mit 40 Millimol Cyclohexyl-carbodiimid versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Abscheidung des Reaktionsproduktes beendet ist, was etwa 8 Stunden dauert. Dann filtriert man das Reaktionsgemisch heiss, wäscht den auf dem Filter verbleibenden Feststoff mit heissem Dimethylformamid und trocknet. Man erhält in einer Ausbeute von 98% der Theorie das Dihydrochlorid der Formel

Schmelzpunkt >300°C.

Beispiel 156

4 g eines Dinitrils der Formel

welches durch Umsetzen von m-Aminobenzoyl-p'-cyananilin mit p-Cyanphenylisocyanat erhalten wurde, werden in einem Gemisch aus 50 ml Dimethylformamid und 10 ml Piperidin suspendiert. In die Suspension wird während 30 Minuten ein mässiger Strom von Schwefelwasserstoff eingeleitet. Darauf giesst man das Reaktionsgemisch in Wasser, filtriert zur Abtrennung des ausgeschiedenen Produktes und wäscht dieses mit Wasser, verdünnter Essigsäure und nochmals mit Wasser. Man erhält 5 g eines Dithioamids der Formel

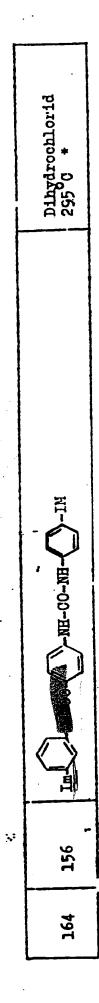
Schmelzpunkt 242°C. Dieses Zwischenprodukt wird mit 30 g Aethylendiamin vermischt und 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit dem gleichen Volumen Aethanol und filtriert zur Abtrennung des ausgeschiedenen Feststoffes. Zur Reinigung löst man diesen in verdünnter Essigsäure, behandelt in der Wärme mit Kohle, filtriert von der Kohle ab und lässt das klare Filtrat in überschüssige 25%ige Ammoniaklösung einfliessen. Das ausgeschiedene Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Man erhält so 4,5 g einer Base der Formel

Schmelzpunkt 295°C (Zersetzung).

In gleicher Weise wie in den vorstehenden Beispielen erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle Ia angegebenen Produkte. 1,445186

••••		H				. 7		
Зир.	* unter Zeraetzung	Dibydrochlorid >300°G	Dihydrochlorid >300°C	Dihydrochlorid	Dihydrochlorid > 300°C	Dihydrochlorid >300°G	Ваве 330°с *	Dibydrochlorid
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(CH2 - NH	Im	CH3-NT CC NH-CO CH=CH-CC-NH-CH2 CH3-NH CH2	CH ₂ -N ₃ -N ₄ -Ch ₃ -CH-CO-MH-CO-MH-CH ₃ -N-CH ₃ -N-C	PEN-00-CH=CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-C	CH ₂ -N ₁ C ₁ N ₂ -CO-CH=CH-CO-CH=CH-CO-NH-CH ₂ N ₂ -NH-CH ₂ C ₁ N ₂ -NH-CH ₂ C ₂ N ₃ -NH-CH ₂ C ₁ N ₂ -NH-CH ₂ C ₂ N ₃ -NH-CH ₂ C ₁ N ₂ -NH-CH ₂ C ₂ N ₃ -NH-CH ₂ C ₃ N ₄ -NH-CH ₂ N ₃ -NH-CH ₂	Im WH-CO-CO-MH-WH-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-CO-CO-MH-WH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-CO-MH-WH-CO-CO-CO-CO-CO-CO-CO-CO-CO-CO-CO-CO-CO-	In-CO-MH-CO-MH-CO-MH
herge- etellt gomäss	Belsp.	155	159	155	155	. 155	156	156
Boi-		157	158	159	160	191	162	163

: 3



Tabolle la (Fortsotzung)

Bei- spiel	herge- stallt genäss Beisp.	$\begin{array}{c c} \dot{p} \ rodukt & (H_2 - N) \\ \hline \\ \dot{c} \ rodukt & (H_3 - NH) \\ \hline \\ \end{array}$	Sap. * unter Ze:
165	H		Bese >400°G *
166	. 11		Dihydrochl, 298°C *
167	2	THE CO-NH CHIS	Dihydrochle 365°C *
168	. 5	IN TOP TOP TOP THE CO. THE CO.	Dihydrochic 275°C *
169	4	NB-CO-NB CO-NB CO-	Dihydrochic 255°0
170	4	-CO-NH-\Im	Dihydrochic 292°C *

ထ
8
7
45
7
~

				.47-			• .
Dihydrochlorid 290°C *	Dihydrochlorid 352°c *	Dihydrochlorid 280°C *	Dihydrochl rid 295°C *	Dibydrochl rid 245°G *	Dihydrochlorid 255°C *	Dihydrochlorid 268°G *	Dihydrochlorid 300°C *
H, C-LINT CO-ME-CO-ME-CO-ME	NT - TITI-CO-NH-CO	LE-(- HM - CO-NA NA-CO-NA NA-CO-NA NA-CO-NA NA-CO-NA NA-CO-	In-CO-NH-CO-NH-CO-NH	TO THE CO-ME TO MH-CO-MH TO TO	IM NH-CC-37H-CO-NH-CO-NH-CO-NH	In The CO-CH-CH-CH-CH-CH-CO-NH-CH-CO-NH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH-CH
156	95:	4	-4	4	-3	4	155
17.1	272	173	2.4	174	176	177	178

Is (Ports.)

Веве >360°С •	In Co-MH-COO CO-MH-COO-	8	185
Вавв 287°С *	In CO-WH-CO-	2	184
Base * 0°005 <	In-CO-WH-CO-WH-CO-WH-CO-WH-CO-WH	8	183
Ваве 290–295°σ	Im CH2 CO-NH-CO-NH-CIM	N	182
Dihydrochlorid 280°C *	HZCO-(CH2)3-NH CH2)3-NH-(CH2)3-OCH3	N	161
Dibydrochlorid 308°g *	H ₃ CO-(CH ₂) ₃ -NH -NH-CO-(. ~	180
Dihydrochlorid 310°C *	нд — ин — со-ин — — ин — со-ин — ин —	. 5	179
•			

24	Tabell	• Is (Forts.)	186
380	N	H ₅ C ₂ -NH H ₅ C ₂ -NH H ₅ C ₂ -NH	Dihydrochlorid 341°G
1.87	0	H ₂ C-NH H ₃ C-NH	Dihydrochlorid 520°C *
188	N	HIN -NH-CO- CO-NH-	Ваве > 380°С
189	r	In Co Co MH Co III	Dihydrochlorid 355°G *
190	М	H ₂ C TH MH-000-MH-CM ₂	Dibydroghlorid 330-335°C *
191	4	In- TH-CO-NH	Dihydrochlorid 284°G
81	N .	Ta-Co-ma-Co-	

ORIGINAL INSPECTED

-	Im TH-CO-WE NH-CO-NH TIM	Dihydroch oriù 2650
43	IM THOUS-NH TO-EN-THE TIME IN THE CO-NH TIME IN	Mikydrocklorid 265°C *
. 4	Im-CO-NH-CO-NH-CO-NH	Dibydrochlorid 560°g *
- -;	In	Dibydrochlorid 325°C *
4	H ₂ C N N NH CO-NH NH-CO-NH NH-CO-NH NH NH	Dihyarochlorid 245°G
4	Im—_NH-CO-NH Im—_NH-CO-NH	Dihydrochlorid 370°C
· \$	In The CO-MH THE CO-MH TIME CO-MH	Dihydrochlorid 265°G

abelle Ia (Forta.)

 						^
Dibydrochlorid 280°u	Dihydrochlorid 350°C	Dihydrochlorid 285 ⁰ C	Dibydrochlorid , 280°C * 5	Dihydrochlorid 335°C *	Dihydrochlorid 510°C *	Dihydrochlorid 295°C *
NH CO-NH CH	II, C. T. T. CIII. CIIII	Im THE-CO-NH THE-CO-NH TO	In THE CO-ME CO-NH	In The CO-NH CO-NH-CO-NH-CH2-CH3	In The CO-NH THE CO-NH CO-NH CO-NH CO-NH CO-NH CO-NH CO-NH CO-NH CO-NH COH2) 3-CH3	In The CO-WH CO-WH CO-WH
4	Н	4	4	4	4	4
200	201	202	203	204	205	508

(Forts.)	
IB	
1	
م •	

: •:-

1	<u> </u>		1 -	×	D		
Dihydrochlorid 280°0 *	Dihydrochl rid 350°c *	Dihydrochlorid 500°C *	Dibydrochlorid 330°0 *	Dihydrochl rid 320°0 *	Dilaydrochlor1d 255°C *	Dihydrochlorid 300°g	
In The CO-MI THE CO-MI TIA	CHACAL CO-MH-CO-MH	In THE SO-TH TO THE CO-THE TIME	In-Co-III-Co-III-	H, C-K	B,C M CO-M M CO-M M CO, M	THE TOP HIS OF THE CONTROL OF THE CO	5 2 2
	2	4	4	2	4	4	
207	208	503	210	112	217	213	

abelle is (Forts.)

		i	32-~	`		,	
Dibydrochlorid Jyd C *	Dikydrochlorid 328 ⁶ C *	Base 330°g *	Dibydrochlorid 293-295°C	Dibydroghlorid 508-310°C	Dioxalat 186-188 ⁰ c/267-270 ⁰ c *	Dihydroghlorid 275-280 C *	Dinydrochlorid 300°C
NE CO-MH (1) NE-CO-MH (2) NE-CO	WHENCO-WE CO-WE CO-WE	In THE-CO-NH CH-CH-CH-CH-CO-NH TIM	H, C-NH	H ₂ C-N H ₂ C-NII	H,C-NH	H ₂ N NH-CO-MH NH ₂	In CHECH-CO-HE-CH-CO-HE-LO-LIE
•4	7	4	r	IU.	8	n .	4
214	215	216	21.7	21.8	219	220	221

ORIGINAL IIILFECTE

	(Forts.)	
1	Ia	
•	7 7	
	0 8 H	

1		-;	7				
Dibydrochieria	Dihydrochiorid	Вава 280°с	Dibydrochlorid 306°C *	Dibydrochlorid 220°C *	Base 290°C	Base 300°C *	Base 325 ⁰ C *
H ₂ C-NI H ₃ C-NII H ₃ C-NIII	H ₂ C-N H ₃ C-NH H ₃	IA NH-03-NH NH-03-NH-03-NH	In CO-NH-CO-NH-CO-NH-CO-NH-CO-LIN	In THE-CO-ME THE-CS-ME TIME	In Color CO-NH-CO-	In Co Too-MI Tin	In Comme Co Co-me Co-me
īv.	4	4	1	158	н	러	T
222	223	224	225	226	227	228	529

1445186	Dibydrochlorid 510°G *	Ваве 715°С *	38se 285° d	Basg *	Ваве > 350°С *	Ваве 360°С	Base oc *	Dihydrochlorid 290°C
Is (Forts.)	In C1 OD	In Co CO NH CO III	In-C)-MH-CO-MH-C-MH-C	Im SCH ₂ SCH ₂ Im CO CO-NH-C	Im CO CO-NH CO LIM	In-Co-MH-CO-NH-CO-NH-CO-III	Im	In THE-CC CO-NH-CC TO-IN
• 1 1 e I	н	н	-1	-	ਜ	1	7	н
• Q & B	230	231	232	233	234	235	236	237
67 }			800	9805/1	1087	OR	iginal ine	FECTED

Tab lle Ia (Forts.)

H ₂ C-M H ₃ C-M H ₃ C-M H ₃ C-M
Н ₂ 00-(СН ₂) ₃ -ИН
In-ME

Tabelle Is (Forts.)

244	8	H ₂ O-MH H ₂ O-MH H ₂ O-MH H ₂ O-MH	2,5-Hydrochlorid . 347 ⁰ C
245	н	In-WH-CO-TO-TO-TO-TO-TO-TO-TO-TO-TO-TO-TO-TO-TO	Dihydrochlorid 370°G
246	7	H ₂ C _M H ₂ C _M H ₂ C _M N CH ₂	Dihydrochlorid 510°C
247	8	$\begin{array}{c} H_3^{C-N} \\ H_3^{C,N} \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} M - CH_3 \\ M \\ \end{array}$	Dibydrochlorid 280°C
248	8	H ₂ G-N H ₂ G _M (2)-GH ₂	Dihydrochlorid 286°c
249	S	$\begin{array}{c} \mathbf{H}_{2}\mathbf{C} - \mathbf{N} \\ \mathbf{H}_{3}\mathbf{C} \\ \mathbf{H}_{3}\mathbf{C} \\ \mathbf{H}_{3}\mathbf{C} \end{array} $	Dihydrochlorid 295°G

ORIG!NAL COTED 809805/1087

bell Is (Forts.)

250	. rv	H-2C-M -MB-CO-MB-C	Dibydrochlorid 286°C
251	7	I.M.—CO—NH—C	Ваве > 360°С
252	. 2	H ₂ C-N H ₂ C _N H ₂ C _N H ₂ C _N H ₃	Dihydrochlorid 307°C
253	2	C1 C0-NH	Dihydrochlorid 354°G
254	2	$^{H_5G_2-R_1}_{B_5G_2}$ $^{N-G_2H_5}_{B_5G_2}$ $^{R_5G_2-R_1}_{B_5G_2}$	Dihydrochlorid 302°¢
255	5	$_{_{_{_{_{_{_{_{2}}}}}}}}^{_{_{_{_{_{_{_{_{_{_{_{_{_{_{_{$	Dihydrochlorid 313°0

1445186

abelle Is (Forts.)

256	rv	H, CO-(OH2); - HH - CO-HH - CO-HH - CO-HH - (OH2); - OOH5	Dibydrochlorid 270°0 *
257	2	THE-CO-MB-CO-MB-CO-MB-CO-MB-CO	Dihydrochlorid 280°C *
258	2	H ₅ C ₂ -N H ₃ N H ₃ N	Dihydrochlorid 540°C
259	5.	$H_5c_2^{-N}$ $H_4c_3^{-NH}$ $H_4c_3^{-NH}$ $H_4c_3^{-NH}$ $H_4c_3^{-NH}$	Dihydrochlorid 320°C *
260	ľ	H ₂ C-NH H ₂ C-NH H ₂ C-NH	Dihydrochlorid 520°C *
261	u.	$H_3^{CO-(CH_2)_3-NH}$ $H_3^{CO-(CH_2)_3-NH}$ $H_3^{CO-(CH_2)_3-NH}$	Dibydrochlorid 265°C *

ORIGINAL MERCOTED

	•
(Porta	
P	
Φ	
Н	1
٦	ı
Φ	ı
م ,	I
¢	J
-	1

r				UV:				2
Dibydrochlorid	* 0.067	Dihydrochlorid 280°C *	Dihydrochlorid 260°c *	Dihydrochlorid 300°c *	Dihydroghlorid ab 330°C *	Dibydrochlorid 345°C *	Dihydrochlorid	2000
H,C-KH	CH2 CH3-CO-WH-CO-WH-CO-WH	7 - May - Co	In ANE-CO-NE CH3	H ₂ C ₂ -R H ₂ N - MH-C0-MH - MH-C0-	$^{H_5c_2-N}$ NH $^{NH-c_2H_5}$ $^{NH-c_2H_5}$	H ₂ C-N MH-CO- CO-NH-CH ₂ MH-CH ₃	H ₂ C-N MH The CO-NH MH-CO-NH-CO-NH-CO-NH-CO-NH-CH ₃	5
ī	ıv	ı	0	5	. 5	2	r .	
262	263	264	i de la companya de l	265	. 566	267	268	1

abelle Ia (Forts.)

			•
569	5	$H_7^{C_3-R}$ $H_2^{R-C_3-R}$ $H_2^{R-C_3-R}$	Dihydro hlorid 300°C *
270	2	H ₇ C ₃ -K H ₂ N - WH-CO- CO-WH- C-5H ₇	Dibydrochlorid 340°G *
271	2	$_{H_2^{C_2-R}}$, we co $_{H_2^{R-C_2^{H_5}}}$	Dihydrochlorid ab 330°C *
272	5	$H_5^{C_2-R}$, which will be the compared by	Dihydrochlorid
		•	

ORICHIAL INSESSED

In dr j'olgenden Tabelle II sind Angaben über die tuberkulostatische bzw. cancerostatische Wirkung erfindungsgemäss erhältlicher Produkte zusammengestellt.

Di tuberkulostatische Wirkung wurde in vitro bestimmt durch Messung der niedrigsten molaren Konzentration (Molekularge-wicht in mg/ml) des Wirkstoffes, welche eben noch das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis zu hemmen vermag. Die in der zweiten Kolonne angegebenen Werte entsprechen dem negativen Logarithmus dieser geringsten molaren Hemmungskonzentration.

Die cancerostatische Wirkung wurde an Mäusen bestimmt, in welchen künstlich verschiedene Krebsarten hervorgerufen worden waren.

Bei leukämisch gemachten Mäusen (Leukämie 1210*) wurde die Ueberlebenszeit der mit einem erfindungsgemäss erhaltenen Produkt behandelten Tiere gegenüber unbehandelten Kontrolltieren bestimmt, wobei die durchschnittliche Ueberlebenszeit der Kontrollen zu 100 % gesetzt wurde. Zum Beispiel bedeutet eine mit der angegebenen Dosis erreichte Ueberlebenszeit von 200 %, dass die behandelten Leukämie-Tiere doppelt so lang überlebten wie die unbehandelten.

An soliden Tumoren, deren Typus in der dritten Kolonne von rechts angegeben ist, wurden Adenocarcinom 755* (= Ca), Ehrlich Ascites* (= EA) und Sarcom 180* (= Sa) untersucht. Hier wurde das Gewicht der Tumoren von mit erfindungsgemäss erhaltenen Prolukten behandelten Tieren mit dem Tumorgewicht von unbehandelten Tieren verglichen, wobei letzteres zu 100 % gesetzt wurde. Eine in der Kolonne rechts angegebene Gewichtsreduktion auf z.B. 27 % bedeutet also, dass das Gewicht der Tumoren behandelter Mäuse lediglich 27 % desjenigen bei den Kontrollen ausmachte.

BAD ORIGINAL

^{*} Di Angaben beziehen sich auf das beim . CCNSC b nützte Klassierungssystem

	77 0 7 7 0 0			•		
Produkt	Tuberkulo-		Cancercatatische Virkung	tache Vi	rkung	·
Semilas	etatische	Leukkate	ate	20	Solide Krebsarten	rten
Deleme.	r. France	Dosis 1.p.	Ueberlebens- seit ≴	Typas	Domin 1.p. mg/kg/Teg	Gertahtere- duktion %
1 (2 HOL)	5,5	52	330			
1 (Bage)		30	200			
2 (2 सवा)	5,5	22	330			
2 (Bese)		30	200			·
4	4,3	165	196			
5	1'9	٠				1
7	4.3	15	142			
8		35	219			
13				8 8	2,7	27 39
14	0'5		·	•		·
. 91	5'5	22 .	125	නී	45	40
18		15	270			
19		30	320		-	
50	2,6	5,5	250			
21	5,8	10	350			
22	9,6	20	400			

809805/1087

- 64	_
------	---

				-ı	_,				- 6	4 -	·						
rten	Gewichtsre-	68									37						
trkung Solide Krebsarten	Dosis 1.p. ng/kg/Tag	30									120						
tische W	Typus	Ca									СВ		•				
Cancerostatische Wirkung Jeukämie Solide	Veberlebens-		140	180				·	-	380	367	250	170				
Jueul	Dosis i.p. ng/kg/Tag		Ç,	250						30	30	3115	250				
Tuberkulo- statische utamen				نو"8	8*9	6,0	6,2	5,2	0,9	5,5		5,7	1,6	5,4	8'9	5,2	5,1
Produkt gemäss Refenfal		23	24	25	56	27	28	29	30	32	33	. 54	35	36	37	40	41

PAD ORIGINAL

Forts, Tabelle II

Nirkung LeukEmie Bolide Krebes Nirkung Bosis 1.p. Ges	41,112			Cancercatatische Wirkung	tische Vi	rkung	
Wirkung Doests 1.p. ag/kg/Tag Geberlebens— Typus ag/kg/Tag Typus ag/kg/Tag Doests 1.p. ag/kg/Tag 6,0 110 175	genkas	statische	Leuk	ckmie	σ2	Krebsa	rtp
6,7 60 175 6,0 110 175 5,7 120 140 6,6 120 140 5,2 120 140 6,6 120 140 5,8 8a 5,9 180 8a 6,6 5 300 180 6 5 300 180 6 15 200 1 6 15 200 1 7 6.0 15 200 1 8 6.0 1 200 1 1 7.0 3 15 15 1 8 1.0 3 15 1	Beispiel	Wirkung	Dosts 1.p.	Ueberlebens- seit %			Geviahtere- duktion %
6,0 110 175 5,7 120 140 6,6 120 140 6,6 8 8 5,2 8 8 6,6 120 8 5,0 180 8 6,8 5 300 180 6,0 15 200 1 6,0 15 200 1 7,0 1 200 1 7,0 3 155 1 1 7,0 3 155 1	42	6.3	09	175			
5,7 120 140 5,2 88 88 6,6 88 88 5,8 120 88 5,0 120 120 6,8 5 30 180 6,0 15 200 1 6,0 15 200 1 7,0 1 200 1 7,0 3 155 155 8 175 1	44	0*9	110	175			
5,2 120 140 6,6 8a 8a 5,0 8a 8a 5,0 9a 8a 5,0 1 1 6,8 5 300 1 6,0 5 300 1 6,0 15 200 1 6,0 15 200 1 7,0 1 200 1 7,0 3 155 1 7,0 3 175 1 8 175 1 1	46	5,7					
5,2 88 88 6,6 89 5,9 80 6,8 5 300 6,8 5 300 6,0 180 8 6,0 15 200 6,0 15 200 7,0 1 200 7,0 3 155 7,0 3 155 7,0 3 155	48		120	140			
6,6 88 84 5,8 8 5,0 30 6,8 5 300 6,0 180 8 6,0 15 200 6,0 15 200 7,0 1 200 7,0 3 155 7,0 3 155 8 175 1	20	5,2	-				
5,8 6,8 6,8 5,7 6,0 6,0 6,0 7,0 7,0 15 7,0 15 7,0 15 8	13				නී	150	48
5.0 6.8 5.7 6.0 6.0 6.0 7.0 7.0 8	52	5,8					
6,8 5 6,0 30 6,0 15 6,0 15 7,0 15	53	5,0					
5,7 30 6,0 15 6,0 15 7,0 1 7,0 3 8 8	54	6,8	5	300			
6,0 6,0 7,0 7,0 1 7.0 8	55	5.7	30	180			
6.0 15 7.0 1 7.0 3	56	6,0			·		
6.0 15 7.0 1 7.0 3	57	6.0					
7,0 1 7.0 3	59	6.0	15	200			
7.0 3	09	7,0	ri	200			
8	19	7.0	. 3	155			
	C2	00		173			_

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Leul Doëis 1.p.		tische Wi	Krebsa	rten
		mg/kg/Tag	zeit %		mg/kg/Tag	duktion %
63	7,3					
64	7,0					
65	4,8					
L9	8'9	23	140			
69	7,4					
72	7,0					
75	5,8					
7.7	5,8			·		
78	5,0					
79	5,6					
81	·	;		Ca	120	59
32	0) 47					
83	6.1					
84		15	160			
86	6.4	-				·
06	er;					
1			The second secon	A. T.		

1445186

Geviohtereduktion & 45 24 62 Solide Krebsarten Dosis 1.p. mg/kg/reg 52 125 Cancercatatische Virkung Typus 88 0 0 8 8 Teberlebens-390 140 360 280 160 seit & Lenkinde Dosts 1.p. <u>ر</u>. 9 330 74 3 Tuberkulostatische Wirkung <u>ح</u> κ. Ω 9.9 4,8 ... 5,8 5,5 6,0 • 5,8 6,5 ₹. ge**mäes** Beispiel Produkt . - -ኒ የ 103 - i : 104 66 102 95 101 103 8 97 ,<u>.</u>.. 35

SAD UBICHAL

809805/1087

Forts. Tabelle II

1445186

Daniel and and and		***************************************	A AN INCHES DE PROPERTY SE SENSE MANAGEMENT DE LA MANAGEM	Parameter of mentioners		
	ruperkulo-	i i	Canc	Tostatische W	Wirkung	
Belaniel	Wastrung		1.4		Solide Erebearten	rten
		Donlo 1.y. Me/kg/Log	Tೀರ್ಲಿಚ್ಚಿತ್ರ ಾರುವ∋್ ದಾವಿತ್ರಿ ಬೆ	- Sudra	Doels i.p.	Gertantere-
	163		11	LITTE THEFT CO		
120		()()	23.2			50
ાજી	A CANADA	69	Sign	THE PART HOLD SAN THE		
3.22		60	266	Andrew		
123		A CALLES CONTINUES OF THE PARTY	A CONTRACTOR OF THE PROPERTY O	TARIT. HEREBERT SAN LED		
124		30	193			
125	7,2	S.	191			
126	8,6	Control and the Control and th	The state of the s			
127	0,9		Transfer in the second			
3.28	7,1					
ઉટા	6,7	The state of the s	The first of the second			
130	6.9					
151	7,2		The state of the s			The state of the s
152	6,9					
153	6,3.					
154			A STATE OF THE STA			
		The state of the s		<u>-</u>		

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Ports. Tabelle II

Produkt	-oluberkalo-		Cancerostatische Wirkung	tische W	Lrkupk	
gempas	etatische	Leu	Leukkmie		Solide Krebsarten	rten
Tatdates	Sunyara	Dosis 1.p.	Ueberlebens- seit ⊀	Typus	Dosis 1.p. mg/kg/Tag	Gevichtere- duktion \$
135	5,5					
136	0*9				·	
137	7,3	15	27.1			-
138	5,3					
139	6.4	7.5	306		•	,
140	7.0	542	148			
141	.0*9					
142	6,2					
143	5.3	30	i.d.			
145	4,					
146		240	Sur.			
143	0.	çç	216			
151	915					
156	0,6	240	233			
158	7,1	5.7	.48			
252	S	CO	233			
	<u> </u>				1	

1445136

The day			e de la company			
gemäss	Tuberkulo- statische		(kincerostation)	Hache Wirkung	ching	
Betspiel	Wirkung		O REMOVED	<u>তি</u>	Sclude Krebsarter	ue;
		Dorley A. D.	1974年の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の	T Bell A	Danka a.p. 6	Confession
1.60	6,0	120		COLUMN TO THE PARTY OF THE PART		
EST	5.9	000				
265	5.6	99	300			فالمتوسية بالمتدادة المتدادة
ů9T	5,9	58				
365	206		2/2 C			
166	2.9		352			
291	B.0	6,0	95			
163	5,6	09	SEC.	100 mg (100 mg) (100 mg) (100 mg)		
1.69	6,2	486	26.			
170	4.7	00				,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
171	6,9	15				
172	6,9			A CONTRACTOR OF A CONTRACTOR O		جارة بإمكارة فتهت المعاولة عائمة المحارة الع
173	9 ⁶ :	C:	ATTENDED TO THE PERSON OF THE	A STATE OF THE STA	Man Community of the Co	directorectary of the second section of the sec
174	0,9	05	Description of the second of t	**************************************	THE RESERVE OF THE PROPERTY OF THE PERSON OF	
175	ئ. و ئ	2	286	The state of the s	This statement is a second training of the se	THE PARTY OF THE P
176	6.5	8	236	TOTAL CASE STANDARD	D :	**************************************
177	5,0	18	202	-		المعامل والمراجعة والمعارض والمناجعة المراجعة
			en en la		And the Real Leading Control and the Control	The second state of the second

Produkt gemäss	Tuberkulo- statische	heuk	Cancerostatische Wirkung Leukkaie Solide	tache Wi	irkung Solide Krebsarten	rten
Delapiel	Mirkung	Losis 1,p. mg/kg/Teg	Teberlebens-	Typus	Dosis 1.p. mg/kg/Teg	Gewichter - duktion %
178	5,6	09	189			
179		120	205		•	
180	7.0	9	269			
181	9*9	7,5	ıπ			
1.82		09	196	·		
183		150	247			-
134		180	256			
1.85		45	291			
186	7,0	in i	204			
187	7,0	36	338			
188	7,4					
189	6,4					
192		135	480			
193	6,5					
194	6,1	-				
197	6,5					
198	4,7				:	

BAD ORIGINAL

809805/1087

										· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	· ·		12	45	18	6 1	 -1		
	Gewichtere-	o/ richaran																	44
rking	Dosis i.p. Gew	ng/ ng/ 1.48																	125
lsche Wi	Typus	Carried Contract																	88
Cancercatatische Wirkung	10000000000000000000000000000000000000	A CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF THE PERSON NAMED IN					A STANDARD CONTRACTOR OF THE STANDARD CONTRACTOR									132	143		·
Total	Doele 1.F.	The state of the s	250													30	4,5		
Tuberkulo- statische	Wirking	Contractor and Contractor of the Contractor of t	¥	6,2	5,9	5,7	5,4	285	409	િલ્લ	5,3	6,2	5,1	6,2	1°5	6,4	6,9	5,2	
Frodukt genilss	Betaptel	and the second s		200	201	202	203	204	205	206	207	209	209	210	21.1	221	223	224	225

1	4	4	5	1	8	6

gemäse gemäse		ار مارد ار مارد	Solide Solide Solide		iravig Solide Erebsarten	rten
	ST S	Dosis 1.P	Ueberlebens- serv %	Typus	Dosis 1.p. mg/kg/Tag	Gewichter - duktion %
226	4,9	15	150	·		
230	5,5					
233	6,7					
235	6,1					
236	6,2				·	
238	5,0	·				
239	6,3					
240	6,2					
241	6,2					
242	6,8			·		
243	5,8					
544	5,4					
245	0°9					
246	ń*9					
247	6,4					
248	7,3	-				
249	9.9					·

Cortis Marketine

											·	14	45	186	, 	الوج السامة	-	
	E HOEN	Gewichtone duktion %											A STREET, CONTRACT OF THE PROPERTY OF THE PROP					
Indung	Salido Krebasrish	Doole 1.p. re/ks/yes																
Lacke U		Provo																
Canalyce tests of the Canal	Tanta tana	erlehe e %	AND ALCOHOLOGY AND AL														148	142
	Figure 1	Doels lov. Be/kg/Neg															<u>ج</u>	15
"uberkulo-	statiteche	9 2 2 3 3 4 4 7 7	8,9	5,2	6,5	7,0	و,3	6,3	6,5	7,2	6,3	0'9	6,4	5,7	6,7	5,4	1,9	7,0
Produkt	gentage gentage	Rotoplet	250	ನ್ಯಕ್ತ	255	254	255	256	257	258	259	092	261	262	263	264	265	566

المنافظة المنافظة

809805/1087

1445186

HFB-FE/Go

Tuberkulo- statische	,	Leu	Cancerostatische Wirkung	tische Wi	Arkung Solide Krebsarten	rten
Wirkung Dosis 1.p. ng/kg/rsg	Dosis 1.1 mg/kg/Tag	•	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis 1.p.	G wichter -
6.7			-			
£ '9						
9*9						
7.4						
7,9	ឆ		155			
549						

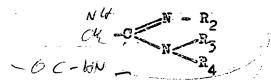
Forts, Tabelle II

Patentansprliche

1. Mehrbasische Verbindungen gemäss Pornel I:



sowie Salze davon, webei R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluermethyl-, Kydrexy-, Nitre-, Amino oder Acetamino-gruppe oder eine 1 bis 5 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy-oder Alkylmercaptograppe bedoutet; A eine direkt oder über ein Zwischenglied -NH-, -CH₂- oder -NH-CO- (webei A am Stickstoff liegt) mit dem Kern verknüpfte Gruppe



daratellt, in welcher R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und Wasserstoffstome, Pyridyl- oder Fyrimidylgruppen, gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Cycloskyl- oder Hydroxyal-kylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen cder gerade oder verzweigte Fhenylalkylgruppen mit höchstens 10 C-Atomen bedeuten, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylgruppen eine Methylengruppe ausser derjonigen in α-Stellung zum Stickstoff ersetzt sein kann durch -0-, -S-, -NE- oder -N(niedriges Alkyl)-; oder in welcher R₂ und R₃ gemeinsam eine Aethylen- oder Propylengruppe darztellen, worin einzelne Wasserstoffstome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, welche auch gemeinsam einen Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet; B eine der Bedeutungen von A oder von R₁ hat; n eine ganz Zahl von 2 bis 4 ist; und X eine Gruppe -R-, -R-E-, -R-I-E-, -R-I-E-, -R-NE-Y-R-, -R-NE-Y-NI-E-, -R-Y₁ R₂ - R-NE-Y-R-, -R-NE-Y-NI-E-, -R-Y₁ R₂ - R-NE-Y-NI-E-, -R-NE-Y-NI-E-, -R-Y₁ R₂ - R-NE-Y-NI-E-, -R-NE-Y-NI-E-, -R-NE-Y-NI-E-,

809805 1087

(-R-)mY1-Z-Y1-(-R-)m odor (R-NZ-)mY1-Z-Y1-(-NH-R-)m darntellt, in wolcher Real no 0 - ppg - CO- odor - CS- ist; Y eine dor Bedeutungen von Y1, Y2, Y3 sowie der Kombinationen -Y1-Y3-, -Y1-Y3-Y1- und -Y3-Y1-Y3- hat, woboi Y1 cine ein- oder zweikernige aromatische Gruppe, die gogebenenfalls durch R5 und R6 substituiert ist; Y2 einon 5-gliedrigen heterocyclischen Ring mit einem O-, S- oder N-Atom als Reteroatom oder einen 6-gliedrigen, gegebenonfalls mit Ecnzol kondonsiorten heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 K-Atomon als Heterostomen, zum Beispiel Puran, Thiophon, Pyrrol, Pyridin, Diazine, Chinolin, Chinoralin, Phthalazin und dorgloichon; und Y, eine Gruppe -CEC- oder -CH=CH- bodeuten; Z cine Gruppe -N=N-, -NH-R-NH-, -NH-R-Y-R-HH-, -NE-R-NH-Y-NH-R-NH-, -NH-R-(OH₂)_n-R-NH- oder -NH-R-NH-(CH2)p-NH-R-NH- ist, wobsi p eine ganze Zahl von 1 bis 8 bedeutot; m 1 cdor 2 ist; und in wolcher Rg und R6 gleich oder verschieden sind und Vasserstoff- oder Halogenatome, Trifluormethyl-, Mydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Carboxyl-, Acetyl- oder Carbonshureamidgruppen, oder schliesslich Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkylmercapto-, Alkylmmino-, Acylamino- oder Carbonsäureostergruppen mit höchstens 3 untereinander direkt verknüpften C-Atomen bedeuten; mit Ausnahme von Verbindungen, in welchen gleichzeitig X -CO- bedeutet und alle drei Reste R2, R3 und R4 Wasserstoffatome sind.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen entsprechend Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder entsprechende Ausgangsstoffe in an sich bekannter Weise unter Bildung der in den genannten Produkten enthaltenen Amid-, Thioamid-, Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppen reagieren lässt, oder

dass man Verbindungen gemäss Formel I, welch an Stelle der Reste A und B in A beziehungsweise B überführbare Gruppen aufweisen, in an sich bekannter Weise behandelt zur Umwandlung der genannten Gruppen in die Reste A und B, wobei das Produkt als Base oder in Form eines Salzes mit iner geeigneten anorganischen oder organischen Säure gewonnen wird.

Verfahren nach Anspruch 2, <u>dedurch gekennzeichner</u>, dass man ein Amin der Formel II:

mit einer mehrbasischen Säure der Formel III:

beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen, zum Beispiel mit einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid, wie dem Anhydrid der Ameisensäure, oder mit einem Ester der Säure, insbesondere einem aktivierten Ester, wie Cyanmethylester, umsetzt.

. Verfahren nach Anspruch 2, <u>dadurch gekennzeichnet</u>, dass man ein oder zwei Amine der Formeln IV oder V:

$$\begin{bmatrix} R_1 \\ R_2 \\ NH-R-NH \end{bmatrix}_{m} Y_1-NH_2 \qquad (IV) \begin{bmatrix} R_1 \\ R_2 \\ NH-R-NH \end{bmatrix}_{m} Y_1-NH_2 \qquad (V)$$

mit einer Dicarbonsäure oder Thiodicarbonsäure der For-

meln VI od r VII:

nmsetst.

$$HO-R-Y-R-OH$$
 (VI)
 $HO-R-(CH_2)_p-R-OH$ (VII)

beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solohen Säure, zum Beispiel einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid oder einem vorzugsweise aktivierten Ester,

5. Verfahren nach Anspruch 2. dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder zwei Amine einer der Pormeln II, IV oder V:

$$\begin{array}{c|c}
R_1 \\
R_1 \\
NH-R \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
Y_1 - NH_2 \\
\end{array}$$

nit Kohlensäure beziehungsweise einem ricktichmlähigen Kohlensäurederivat, wie Thosgen, mit einer entsprechenden Thioperbindung, imbesondere Thiophezgen, dier mit Schwef ikohlenstell umsetzt.

6. Vorfahren nach Anspruch 2, dedurch gekennzeichnet, dass man sine Verbindung einer der Formeln II, IV oder V:

$$\begin{array}{c|c}
R_1 \\
R_1 \\
R_1 \\
R_1 \\
R_1 \\
R_2 \\
R_3 \\
R_4 \\
R_4 \\
R_5 \\
R_7 \\
R_8 \\
R_9 \\
R_{1} \\
R_{2} \\
R_{3} \\
R_{4} \\
R_{5} \\
R_{1} \\
R_{1} \\
R_{2} \\
R_{3} \\
R_{4} \\
R_{5} \\
R_{5}$$

mit einer Verbindung einer der genannten Formeln II, IV oder V, worin aber die Aminogruppe (-NH2) durch eine Isocyanatgruppe (-NHC=0) oder durch eine Isothiocyanatgruppe (-NHC=S) ersetzt ist, umsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 2. <u>dedurch gekennzeichnet</u>, dass man ein Diisocyanat oder ein Diisothiocyanat der Formel VIIIA:

mit einem oder zwei Aminen der Formeln II, IV oder V:

$$\begin{bmatrix} R_1 \\ NH-R \end{bmatrix} = Y_1-NH_2$$
 (IV)

$$\begin{bmatrix} R_1 \\ NH-R-NH \end{bmatrix}_{m} Y_1-NH_2$$
 (V)

umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 2, <u>dadurch gekennzeichnet</u>, dass man ein Diisocyanat oder ein Diisothiocyanat der Formel IXA:

$$R=N-(CH_2)_p-N=R$$
 (IXA)

mit einem oder zwei Aminen der Formeln IV oder V:

$$\begin{bmatrix} R_1 \\ NH-R \end{bmatrix}_{m} Y_1-NH_2$$
 (IV)

masetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 2, <u>dadurch gekennzeichnet</u>, dass man ein Di- oder Tetraisocyanat beziehungsweise -isothiocyanat der Formel XA:

$$(R=N-)_{m}Y_{1}-Z-Y_{1}-(-N=R)_{m} \qquad (X A)$$

mit einem oder mehreren Aminen der Formel II:

umsetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diamin der Formel VIIIB:

$$H_2N-Y-NH_2$$
 (VIII B)

mit einem oder zwei Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten einer der Formeln IIA, IVA oder V A:

$$\begin{array}{c}
R_1 \\
R \\
R
\end{array}$$
(II A)

$$\begin{bmatrix} R_1 \\ A \end{bmatrix}_{m} = NH-R - Y_1-N=R$$
 (IV A

umsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichn t, dass man ein Dismin der Formel IX B:

$$H_2N-(CH_2)_p-NH_2$$
 (IX B)

mit einem oder zwei Isocyanaten beziehungsweise Isothiooyanaten einer der Formeln IV A oder V A:

$$\begin{bmatrix}
R_1 \\
NH-R
\end{bmatrix} \quad Y_1-N=R \quad (IV A)$$

$$\begin{bmatrix}
R_1 \\
NH-R-NH
\end{bmatrix} \quad Y_1-N=R \quad (V A)$$

ummetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzoichnet, dass man ein Diamin oder Tetraamin der Formel I B:

$$(H_2N \rightarrow \underline{m} - Y_1 - Z - Y_1 - (-NH_2)_{a} \qquad (X B)$$

mit einem oder mehreren Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten der Pormel II A:

umsetst.